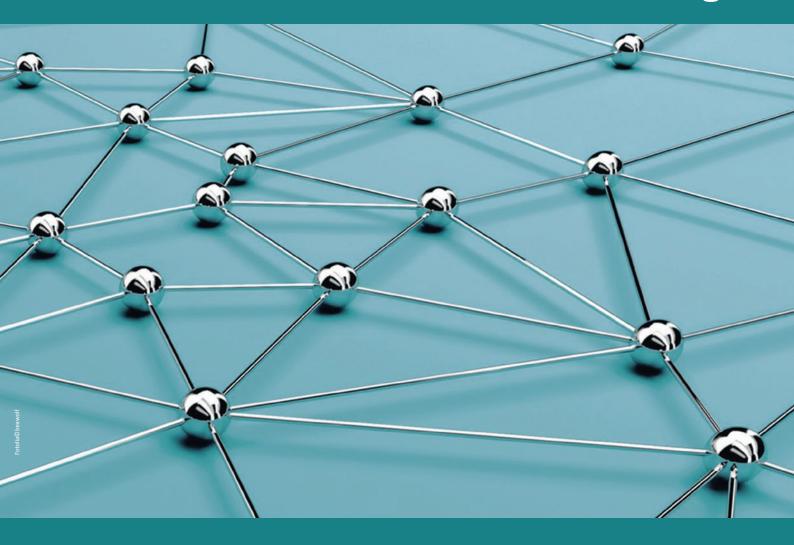




Ad-hoc-Kommission Nutzenbewertung



Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland

2011 - 2017

Status und Tendenzen

Vorwort

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften haben sich 2017 an 90% der Verfahren zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beteiligt. Mit Stellungnahmen und Teilnahme an den Anhörungen bringen sie das medizinische Fachwissen in die Diskussion mit dem G-BA, den Kostenträgern, den Leistungserbringern, der pharmazeutischen Industrie, den Patientenvertretern u. a. ein.

2018 war das Jahr der Onkologie, mehr als die Hälfte der Verfahren betrafen dieses Fachgebiet. Die diesjährige Analyse der AMNOG-Verfahrens wurde deshalb gemeinsam von der Ad-Hoc-Kommission "Arzneimittel Nutzenbewertung" der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) durchgeführt.

Besonders auffällige Ergebnisse der aktuellen Analyse sind die zunehmende Komplexität der Verfahren in der Onkologie, die hohe Zahl von zusätzlichen Aufträgen des G-BA im Anschluss an die Anhörungen, die weiter steigende Zahl von Arzneimitteln im Orphan-Drug-Status und die zahlreichen Abweichungen bei Neubewertungen gegenüber dem ersten Verfahren.

In dem begleitenden Positionspapier greifen AWMF und DGHO offene Fragen auf und machen Vorschläge zur konstruktiven Weiterentwicklung des AMNOG-Verfahrens. Die frühe Nutzenbewertung ist ein wichtiger Baustein in dem komplexen Prozess der Umsetzung von wissenschaftlichem Fortschritt in die Patientenversorgung.

Die vorliegende Publikation wird gleichzeitig als Band 12 der Gesundheitspolitischen Schriftenreihe der DGHO herausgegeben.

Wir laden alle zur konstruktiven Diskussion ein.

Prof. Dr. R. Kreienberg, Präsident der AWMF

off voicubag

Prof. Dr. M. Hallek, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO

Beteiligte Fachgesellschaften und Experten Entwurf und Koordination: Prof. Dr. Bernhard Wörmann

Fachgesellschaft / Institution	Abkürzung	Experte
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	AWMF	Dr. M. Nothacker
Deutsche Diabetes Gesellschaft	DDG	Prof. Dr. D. Müller-Wieland
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	DEGAM	Prof. Dr. E. Baum Dr. F. Holzinger
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	DGE	PD Dr. J. Feldkamp
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie	DGE	Prof. Dr. H. Hamer
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG	Prof. Dr. M. Beckmann
Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie	dggö	Prof. Dr. R. Busse
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	DGHO	Prof. Dr. B. Wörmann
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie	DGI	Prof. Dr. O. Witzke
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	DGIM	Prof. Dr. T. Sauerbruch
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung	DGK	Prof. Dr. B. Nowak
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie	GMDS	Prof. Dr. U. Mansmann
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	DGN	Prof. Dr. H. Hamer Prof. Dr. W. H. Oertel
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	DGP	Prof. Dr. P. Herth
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	DGPPN	Prof. Dr. G. Gründer
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	DGRh	Prof. Dr. K. Krüger
Deutsche Gesellschaft für Urologie	DGU	Prof. Dr. M S. Michel
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	DGVS	PD Dr. P. Lynen Prof. Dr. B. Siegmund
Deutsche Krebsgesellschaft	DKG	Dr. J. Bruns Prof. Dr. D. Schadendorf
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	DOG	Prof. Dr. F. Ziemssen

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	6
2. Einleitung	7
3. Abgeschlossene Verfahren	8
4. Verteilung der Fachgebiete	9
5. Subgruppen / Subpopulationen	10
6. Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
7. Festlegungen – alle Fachgebiete	13
8. Festlegungen – Onkologie	15
9. Ergänzungen in den Tragenden Gründen	16
10. Orphan Drugs	17
11. Neubewertungen	20
12. Vergleich von Erst- und Neubewertung	23
13. Befristungen	25
14. Addenda (IQWiG) / Amendments (G-BA)	25
15. Beteiligung von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und Experten	27
16. Opt-Out und Marktrücknahme	29
17. Literatur	30
18. Abkürzungsverzeichnis	31
19. Anhang A	32
20. Anhang P	2.4

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung liefert wichtige zusätzliche Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln. Die Bedeutung des Verfahrens geht über die Schaffung einer Basis für Preisverhandlungen hinaus. Wichtige Ergebnisse und Entwicklungen aus dem Jahr 2017 im Vergleich zu den Jahren 2011 – 2016 sind:

- Im Jahr 2017 wurden 48 Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit einer Festlegung abgeschlossen. Die Anzahl der Verfahren liegt niedriger als 2015 und 2016.
- 2017 war das Jahr der Onkologie mit 28 Verfahren, in Fortsetzung des Trends der vorangegangenen Jahre.
- In etwa der Hälfte der Verfahren wurden Subgruppen/Subpopulationen gebildet. Die Rate der Verfahren mit Bildung von Subgruppen/Subpopulationen ist im Jahr 2017 etwas rückläufig.
- In einem Drittel der Verfahren wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie von den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften kritisiert, vor allem wegen fehlender Übereinstimmung mit aktuellen Therapie-Empfehlungen.
- Die Spruchpraxis des G-BA ist stabil. Bei 61% der Subgruppen/Subpopulationen wurde "Zusatznutzen nicht belegt" festgelegt.
- In den Tragenden Gründen hat der G-BA im Jahr 2017 mehrfach Situationen und Indikationen zum Einsatz von Arzneimitteln beschrieben, deren Verfahren mit der Festlegung "Zusatznutzen nicht belegt" abgeschlossen wurde.

- Die Rate an Arzneimitteln im Orphan-Drug-Status steigt weiter und machte im Jahr 2017 fast 30% aller abgeschlossenen Verfahren aus.
- Die Rate von Neubewertungen war im Jahr etwas rückläufig gegenüber den beiden vorangehenden Jahren. Die meisten Neubewertungen erfolgten nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist.
- Bei Neubewertungen sind Änderungen der Festlegungen in den Subgruppen/Subpopulationen häufig, sowohl in Richtung einer höheren als auch einer niedrigeren Kategorie.
- Die Rate von Befristungen ist im Jahr 2017 gegenüber den Vorjahren wieder angestiegen.
- Die Zahl von Addenda/Amendments nimmt weiter zu. Der G-BA hat diese zusätzlichen Berichte in fast der Hälfte der im Jahr 2017 abgeschlossenen Verfahren nachträglich beauftragt.
- Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften haben sich in 43/48 Verfahren mit Stellungnahmen und Teilnahme an den Anhörungen eingebracht.

2. Einleitung

Zum 1. Januar 2011 hat die Bundesregierung eine frühe Nutzenbewertung für alle neu zugelassenen Arzneimittel in Deutschland mittels des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) eingeführt [1]. Der Gesetzgeber konnte dabei aus Erfahrungen in anderen, auch europäischen Ländern lernen. Konzeptionell wurde versucht, freie Marktwirtschaft mit Elementen einer Nutzen-orientierten Erstattung zu kombinieren. In den darauffolgenden Jahren fanden mehrere gesetzliche Anpassungen statt [2]. Aktuell steht der Entwurf einer Rechtsverordnung in Umsetzung von Bestimmungen des Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-AMVSG) an [3]. Durch die Rechtsverordnung sollen die Elemente einer Praxissoftware geregelt werden, die dem verordnenden Arzt direkte Informationen über die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel vermitteln. Inhalte einer solchen Praxissoftware sind Gegenstand aktueller, politischer Diskussionen.

Das deutsche Verfahren der Nutzenbewertung weist einige Besonderheiten auf:

- Beginn des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung unmittelbar nach der Markteinführung
- initiale Preisbildung bei Markteinführung durch den pharmazeutischen Unternehmer und Erstattung dieses Preises durch die Krankenkassen im ersten Jahr
- Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber einer zu Beginn des Verfahrens festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) beruhend auf dem nationalen Versorgungskontext und den nationalen Arzneimittelzulassungen
- Durchführung des Verfahrens und Festlegung des Zusatznutzens durch die Organe der Selbstverwaltung
- Festlegung der ab dem zweiten Jahr gültigen Erstattungsbeträge in Verhandlungen zwischen den gesetzlichen Krankenkassen und den pharmazeutischen Unternehmen, ggf. durch ein Schiedsgericht.

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften haben sich seit Beginn des Verfahrens in dem für sie vorgesehenen, gesetzlichen Rahmen mit Stellungnahmen und durch Teilnahme an den Anhörungen in die frühe Nutzenbewertung eingebracht. Für die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften ist es von zentraler Bedeutung, dass der Prozess der frühen Nutzenbewertung nicht ohne Bezug zu Verfahren der Arzneimittelzulassung und zur Erstellung von Leitlinien abläuft. Dazu kommt das ärztliche Engagement für die Verfügbarkeit neuer, wirksamer und sicherer Arzneimittel.

Darüber hinaus haben die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften in den letzten Jahren mehrere unabhängige

Auswertungen der bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung [4, 5] und einzelner Aspekte [6] durchgeführt und publiziert. Ähnlich wie in den Auswertungen anderer Institutionen wird die frühe Nutzenbewertung insgesamt als ein wichtiger Fortschritt bewertet. Im Detail stehen sich positive und negative Effekte gegenüber:

Positiv

- größere Transparenz über die Daten neu zugelassener

 Arzneimittel
- rasche Markteinführung neuer Arzneimittel in Deutschland nach der europäischen Zulassung
- strukturiertes und zeitlich befristetes Verfahren mit Referenzcharakter für andere Länder
- vermutliche Einsparungen von etwa 1,8 Mrd. € im Jahr 2017 gegenüber den erwarteten Ausgaben

Negativ

- Marktrücknahmen neuer Arzneimittel und Zurückhaltung bei der Markteinführung neuer Arzneimittel
- fehlender Abgleich der Bildung von Subgruppen/Subpopulationen und der ZVT mit Leitlinien und der Versorgungspraxis
- unvollständige Abbildung von Elementen der Morbidität einschl. der Lebensqualität
- Notwendigkeit von Festlegungen auf schmaler Datenbasis mit kurzer Nachbeobachtungszeit
- Fehlen einer Kosten-Nutzen-Bewertung.

Das Präsidium der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) hat im Sommer 2015 beschlossen, eine Ad-Hoc-Kommission "Nutzenbewertung" zu installieren. Die Mitglieder dieser Kommission haben gemeinsam mit der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel aus dem Jahre 2017 analysiert und mit den vorherigen Festlegungen aus den Jahren 2011 – 2016 verglichen. Quelle für die Auswertungen der Ergebnisse sind, wenn nicht anders angegeben, die Veröffentlichungen auf der Internetseite des G-BA [7]. Dazu kommen die Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [8], die Stellungnahmen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften [9-13] und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [14]. Ziel ist eine unabhängige Darstellung.

≸ 3. Abgeschlossene Verfahren

Auswertung

Die aktuelle Auswertung basiert auf den 48 Verfahren, die im Jahr 2017 mit einer Festlegung abgeschlossen wurden, siehe **Tabelle 1**.

Verfahren	2011 – 2016	2017	gesamt
gesamt	243	51	294
eingestellt	7	3	10
vorläufig ausgesetzt	1	0	1
freigestellt	6	0	6
Einordnung in Festpreisgruppe	3	0	3
kein Status oder Verwaltungsvorgang	2	0	2
mit Festlegung abgeschlossen	224	48	272

Tabelle 1: Abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2017

Abbildung 1 vergleicht die Anzahl der im Jahr 2017 mit einer Festlegung abgeschlossenen Verfahren mit den Vorjahren.

Vollständig durchgeführte, mit einer Festlegung abgeschlossene Verfahren 2011 – 2017

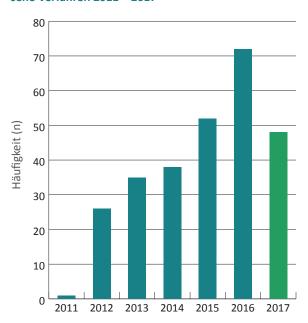


Abbildung 1: Vollständig durchgeführte, mit einer Festlegung abgeschlossene Verfahren in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 - 2017

Schlussfolgerung und Diskussion

Die Zahl der Verfahren war in den vorhergehenden 6 Jahren kontinuierlich angestiegen. Im Jahr 2017 setzte sich diese Tendenz nicht fort, die Anzahl der mit einer Festlegung abgeschlossenen Verfahren befand sich wieder etwa auf dem Niveau von 2015. Im Jahr 2018 wird die Zahl der abgeschlossenen Verfahren voraussichtlich wieder ansteigen.

\$ 4. Verteilung der Fachgebiete

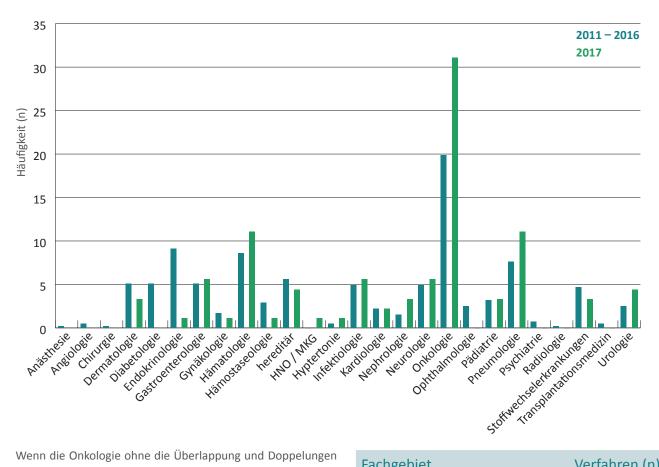
Auswertung

Die Markteinführung neuer Arzneimittel in Deutschland und die daran anschließende, frühe Nutzenbewertung ist ungleich zwischen den verschiedenen Fachgebieten verteilt. Abbildung 2 zeigt die relative Verteilung auf die Fachgebiete im Vergleich von 2017 zum Zeitraum 2011 – 2016.

Abbildung 2: Abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2017 im Vergleich zu 2011 – 2016 nach Fachgebieten

Viele Arzneimittel wurden mehr als einem Fachgebiet zugeordnet, z. B. der Onkologie und der Pneumologie bei Arzneimitteln zum Einsatz beim Lungenkarzinom, in der Diabetologie und der Endokrinologie bei Diabetespräparaten, oder der Hämostaseologie, der Kardiologie und der Neurologie bei Antikoagulantien zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern. Dadurch ist die Gesamtzahl der hier angezeigten Verfahren höher als die Gesamtzahl der ausgewerteten Verfahren

Verteilung nach Fachgebieten



Wenn die Onkologie ohne die Überlappung und Doppelungen mit den anderen Fachgebieten wie Dermatologie, Gastroenterologie, Gynäkologie, Hämatologie, Pneumologie, Urologie und anderen dargestellt wird, ist das Bild noch deutlicher, siehe Tabelle 2.

Fachgebiet	Verfahren (n)
Dermatologie (ohne Onkologie)	1
Endokrinologie	1
Gastroenterologie (ohne Onkologie)	2
Hämatologie (ohne Onkologie)	1
Infektiologie	5
Neurologie	5
Onkologie	28
Pneumologie (ohne Onkologie)	2
Rheumatologie	3

Tabelle 2: Abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2017

Die Vielfalt der Indikationen für neue Arzneimittel in der Onkologie ist in Abbildung 3 dargestellt.

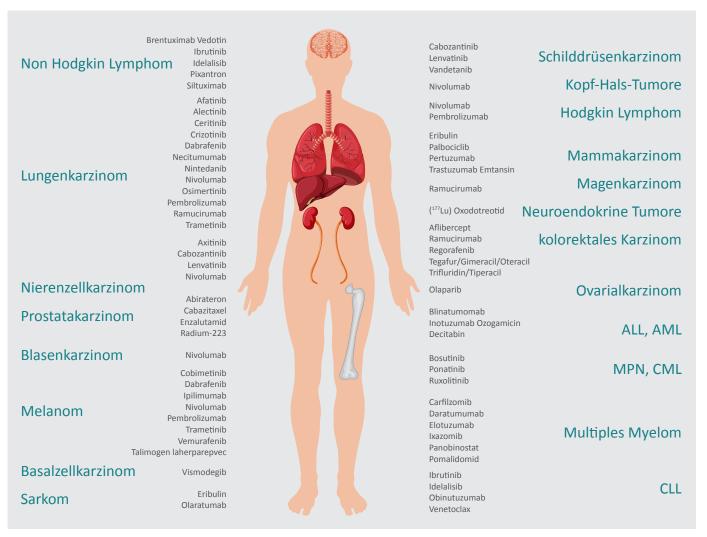


Abbildung 3: Neue Arzneimittel und neue Indikationen in der Onkologie, 2011 – 2017

Vor allem die Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind in sehr verschiedenen Indikationen wirksam. Aber auch gezielte Arzneimittel wie Cabozantinib, Dabrafenib, Lenvatinib oder Vemurafenib sind inzwischen Organ-übergreifend und Biologie-orientiert zugelassen.

Schlussfolgerung und Diskussion

2017 war das Jahr der Onkologie, in Fortsetzung des Trends der vorangegangenen Jahre. Die hohe Zahl von Verfahren zu Onkologika wird sich in den nächsten Jahren voraussichtlich fortsetzen, mit neuen Arzneimitteln, aber vor allem mit neuen Indikationen für bereits zugelassene Arzneimittel und für Kombinationstherapien. Voraussichtlich wird auch die Zahl von Zulassungen in anderen Indikationen steigen, selbst wenn sich ggf. nicht alle Hoffnungen wie z.B. bei den neurodegenerativen Erkrankungen erfüllen.

5. Subgruppen / Subpopulationen

In den Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden zwei Begriffe verwendet [6]

- Subpopulationen: Untermengen der Zielpopulation, die sich aus dem Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebietes ergeben, sofern sich die Behandlungssituation unterscheidet
- Subgruppen: Teilpopulationen einer Studie, die sich aufgrund einer potenziellen Effektmodifikation, d. h. unterschieden im Ausmaß eines Effekts, ergeben. Diese Subgruppenbildung ergibt sich aus der Festlegung des AMNOG-Gesetztextes, nach dem bei der Nutzenbewertung auch Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen, insbesondere Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium, Zentrums- und Ländereffekte [1].

Bei den Festlegungen der frühen Nutzenbewertungen mischen sich die beiden Begriffe. Es gibt in den Verfahren sowohl Unterteilungen a priori als auch aufgrund von Effektmodifikationen. Die Kriterien waren bereits Gegenstand einer separaten Auswertung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften [6]. Zur Verdeutlichung dieser Mischung verwenden wir jetzt die Begriffe Subgruppen/Subpopulationen gemein-

Die Zahl von Verfahren mit Bildung von Subgruppen/Subpopulationen ist in Abbildung 4 dargestellt.

Anteil von Verfahren mit Bildung von Subgruppen

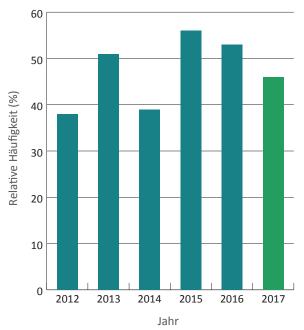


Abbildung 4: Bildung von Subgruppen/Subpopulationen in den Verfahren der frühen Nutzen-

Die Bezeichnung "1" bei den Subgruppen/Subpopulationen bedeutet, dass die Indikation als Ganzes und ohne weitere Festlegung von Subgruppen/Subpopulationen bewertet wurde. Im Jahr 2011 wurde nur ein Verfahren abgeschlossen, mit der Bildung von 4 Subgruppen/Subpopulatio nen. Das Jahr 2011 wurde in die graphische Abbildung nicht aufgenommen.

Die Anzahl der Verfahren, in denen Subgruppen/Subpopulationen festgelegt wurden, schwankt in den letzten Jahren zwischen 40 und 60%. Im Jahr 2017 zeigt sich eine leichte Tendenz in Richtung einer weiteren Abnahme von Verfahren ohne zusätzliche Bildung von Subgruppen/Subpopulationen.

Die Zahl der festgelegten Subgruppen/Subpopulationen liegt zwischen 2 und >7. Der relative Anteil von Verfahren mit Bildung von mehreren Subgruppen/Subpopulationen ist in Abbildung 5 dargestellt.

Anzahl von Subgruppen innerhalb der einzelnen Verfahren

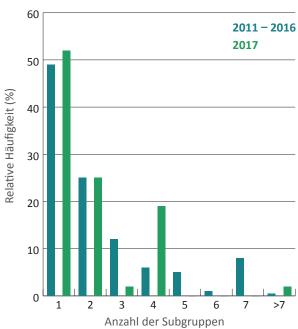


Abbildung 5: Relativer Anteil von Verfahren mit Bildung von Subgruppen/Subpopulationen 2017 im Vergleich zu 2011 - 2016

Die Anzahl zusätzlicher Patientengruppen war in den vorhergehenden Jahren besonders hoch in Verfahren der Diabetologie und der Infektiologie. Im Jahr 2017 wurden nur im Verfahren zu Sofosbuvir/Velpatasvir bei Patienten mit chronischer Hepatitis C 9 Subgruppen/Subpopulationen gebildet. In den anderen Verfahren lag die Zahl der Subgruppen/Subpopulationen zwischen 2 und 4.

Bemerkenswert ist, dass sich auch 2017 Unterschiede bei der Bildung von Subgruppen/Subpopulationen in identischen oder ähnlichen Indikationen zeigen. So hatte der G-BA z. B. im Jahr 2013 beim Verfahren zu Pertuzumab beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom zwei Subgruppen/Subpopulationen für viszerale und nicht-viszerale Metastasen gebildet.

Die Fachgesellschaften haben diese Bildung von Subgruppen/ Subpopulationen kritisiert. Im Jahr 2017 beim Verfahren zu Palbociclib für das metastasierte HR-positive Mammakarzinom tauchten diese Subgruppen/Subpopulationen nicht mehr auf.

In den Berichten des des IQWiG wurde bei drei Arzneimitteln die Bildung zusätzlicher Subgruppen/Subpopulationen aufgrund von Belegen, definiert als p-Wert <0,05 in den Heterogenitätsund Interaktionstests, vorgeschlagen. Diese Zahl ist deutlich niedriger als in den Vorjahren, bedingt durch eine Anpassung der Methodik des IQWiG [15]. Eine Bildung zusätzlicher Subgruppen/Subpopulationen nur aufgrund von Hinweisen in den Heterogenitäts- und Interaktionstests, d. h. mit einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2, wird nicht mehr in die abschließenden Vorschläge des IQWiG an den G-BA aufgenommen. Von den drei Vorschlägen des IQWiG wurde im Jahr 2017 eine zusätzliche Bildung von Subgruppen/Subpopulationen bei Nivolumab zur Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich in die Bewertung des G-BA aufgenommen.

Schlussfolgerung und Diskussion

Die Rate der Verfahren mit Bildung von Subgruppen/Subpopulationen ist im Jahr 2017 etwas rückläufig. Eine statistische Signifikanz kann daraus nicht abgeleitet werden. Mögliche Gründe sind normale Schwankungen auch aufgrund der etwas rückläufigen Anzahl der Verfahren. Inhaltliche Gründe können die wissenschaftliche Diskussion über Subgruppen/Subpopulationen [6], die Änderung der Methodik des IQWiG [15] und die juristische Diskussion über die Bildung von Subgruppen/Subpopulationen als Basis eines Mischpreises sein [16].

Die von den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften aufgestellten inhaltlichen Kriterien für die Bildung von Subgruppen/Subpopulationen sind [6]:

- klinische Relevanz
- Präspezifikation in den Zulassungsstudien
- Rationale (biologisch, klinisch)
- · ausreichende Inzidenz für eine Bewertung.

₹ 6. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung einer ZVT sichert den Bezug des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung zum nationalen Versorgungsstandard. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA zu Beginn des Verfahrens auf Basis eigener Kenntnisse und Recherchen festgelegt. Bei Arzneimitteln im Orphan-Drug-Status entfällt die Festlegung einer ZVT.

In 13 von 36 (36%) Verfahren mit Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt oder teilweise von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften kritisiert. Häufigster Kritikpunkt war die fehlende Aktualität. Beispielsweise wurde für Alectinib in der Zweitlinientherapie des ALK+ NSCLC nicht das schon zugelassene Ceritinib, sondern Chemotherapie als ZVT festgelegt.

Bei Ceritinib in der Erstlinientherapie des ALK+ NSCLC wurde eine Monochemotherapie statt der in den Leitlinien empfohlenen, platinhaltigen Kombinationstherapie empfohlen.

Schlussfolgerung und Diskussion

In etwa einem Drittel der Verfahren wurde die ZVT von den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften kritisiert. Wesentliche Ursache waren Festlegungen, die nicht mit den zum Zeitpunkt des Stellungnahmeverfahrens gültigen Therapie-Empfehlungen der Fachgesellschaften übereinstimmten.

₹ 7. Festlegungen – alle Fachgebiete

Bis Ende 2017 wurden 272 Verfahren vollständig durchgeführt und abgeschlossen. Unter Berücksichtigung der Bildung von Subgruppen/Subpopulationenen ergeben sich 560 Festlegungen. Die Ergebnisse aller Festlegungen 2011-2017 sind in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

Festlegungen für alle Subgruppen 2011 – 2017

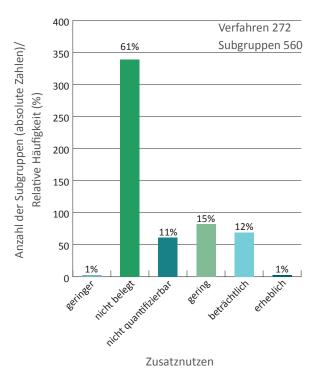


Abbildung 6: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2011 – 2017: alle Fachgebiete – alle Subgruppen

In 61% aller Subgruppen/Subpopulationen wurde der Zusatznutzen als "nicht belegt" bewertet. 15% der positiven Festlegungen zum Zusatznutzen wurden als "gering", 12% als "beträchtlich", 1% als "erheblich" und 11% als "nicht quantifizierbar" eingestuft. In 1% der Subgruppen/Subpopulationen wurde der Schaden höher als der Nutzen eingestuft und in die Kategorie "geringerer Zusatznutzen" eingeordnet. In der Kategorie "nicht quantifizierbar" finden sich vor allem Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status.

In Abbildung 7 haben wir die Festlegungen des Jahres 2017 mit den Festlegungen der Jahre 2011 – 2016 verglichen.

Festlegungen - alle Subgruppen

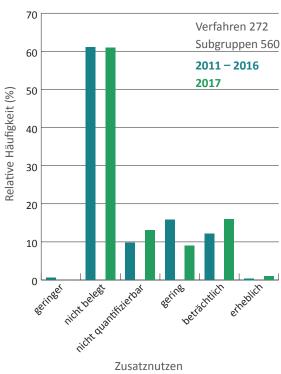
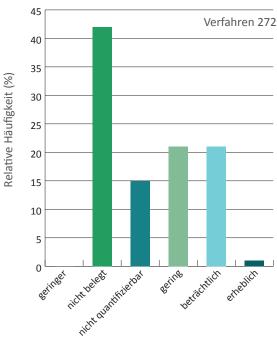


Abbildung 7: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2017 gegenüber den Jahren 2011 - 2016: alle Fachgebiete - alle Subgruppen

Die Verteilung der Festlegungen entsprach 2017 in etwa den Ergebnissen der vorherigen Jahre. Schwankungen können durch die relativ niedrigere Zahl von Verfahren im Jahr 2017 erklärt werden. Keiner der graphisch angedeuteten Unterschiede ist statistisch signifikant. Auffällig ist der etwas höhere Anteil von Festlegungen in der Kategorien "nicht quantifizierbar", siehe auch Kapitel 10.

Wenn nicht die einzelnen Subgruppen, sondern die gesamten Verfahren ausgewertet werden, ergibt sich ein anderes Bild. Die Auswertung nach der jeweils bestbewerteten Subgruppe ist in Abbildung 8 dargestellt.

Festlegungen für alle Verfahren (bestbewertete Subgruppe) 2011 – 2017



Zusatznutzen

Abbildung 8: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2011 – 2017: alle Fachgebiete – alle Verfahren (jeweils besthewertete Subgruppe)

In **Abbildung 9** haben wir die Festlegungen des Jahres 2017 mit den Festlegungen der Jahre 2011 – 2016 verglichen.

Festlegungen – bestbewertete Subgruppen

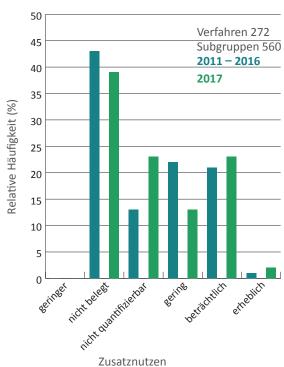


Abbildung 9: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2017 gegenüber den Jahren 2011 – 2016: alle Fachgebiete – alle Verfahren (jeweils bestbewertete Subgruppe)

Auch hier zeigt sich 2017 ein ähnliches Bild wie in den vorherigen Jahren, mit zwei Ausnahmen. Deutlich ist der höhere Anteil von Festlegungen in der Kategorien "nicht quantifizierbar", passend zum steigenden Anteil von Verfahren für Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status, siehe auch **Kapitel 10**. Der höhere Anteil geht sozusagen zu Lasten der Festlegung eines geringen Zusatznutzens.

Schlussfolgerung und Diskussion

Die Spruchpraxis des G-BA ist stabil. Bei 61% der Subgruppen/ Subpopulationen wurde "Zusatznutzen nicht belegt" festgelegt. Die große Differenz zwischen den Zulassungen der EMA und der frühen Nutzenbewertung bleibt bestehen. In der Auswertung nach Verfahren (nicht nach Subgruppen) wird deutlich, dass etwa ein Drittel dieser Differenz durch die zusätzliche Festlegung von Subgruppen/Subpopulationen bedingt ist. In 42% der Verfahren wurde keiner Subgruppe ein positiver Zusatznutzen zuerkannt.

§ 8. Festlegungen − Onkologie

In unserer letzten Auswertung [5] hatten wir ausführlich die Unterschiede der Festlegungen in den verschiedenen Fachgebieten dargestellt und diskutiert. Wegen der geringen Anzahl neuer Arzneimittel in den nicht-onkologischen Fachgebieten im Jahr 2017 haben sich diese Unterschiede nicht wesentlich verändert.

Der Vergleich der Festlegungen bei den Onkologika 2017 im Vergleich zu den vorangegangenen Jahren ist in Abbildung 10 dargestellt.

Festlegungen Onkologie – alle Subgruppen

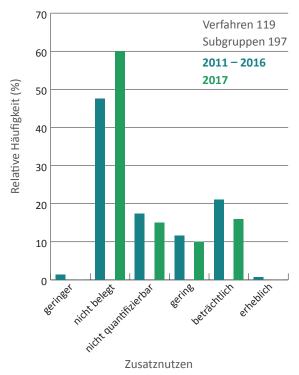


Abbildung 10: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2017 gegenüber den Jahren 2011 - 2016: Onkologie - alle Subgrupper

Im Jahr 2017 wurde in der Onkologie die Mehrheit der Subgruppen/Subpopulationen mit Zusatznutzen "nicht belegt" bewertet. Wesentlich dazu beigetragen haben Präparate wie Crizotinib, Dabrafenib und Trametinib beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Diese gezielten Arzneimittel sind nur für kleine, molekulargenetisch definierte Subgruppen/Subpopulationen zugelassen, haben keinen Orphan-Drug-Status, aber viele Subgruppen mit der Festlegung "Zusatznutzen nicht belegt". Auch Verfahren auf der Basis von Zulassungsstudien mit dem primären Endpunkt "progressionsfreies Überleben" werden durchgehend mit "Zusatznutzen nicht belegt" bewertet, wenn nicht andere Parameter wie Nebenwirkungen oder Lebensqualität einen deutlichen Unterschied ausmachen. Der Endpunkt "progressionsfreies Überleben" ist in der Onkologie häufig und wird in der Zulassung akzeptiert.

Schlussfolgerung und Diskussion

Die Anzahl von Subgruppen/Subpopulationen mit Zusatznutzen "nicht belegt" lag bei den Krebsmedikamenten im Jahr 2017 deutlich höher als in den Jahren 2011 – 2016. Hier kann es sich um den vorübergehenden Effekt eines Jahres, aber auch um eine bewusste Anpassung der bisher überdurchschnittlich guten Bewertungen in der Onkologie an die anderen Fachgebiete handeln.

♦ 9. Ergänzungen in den Tragenden Gründen

In den Anhörungen und den Stellungnahmen werden wiederholt Indikationen diskutiert, bei denen der Einsatz des jeweils neuen Arzneimittels aus Sicht der Experten indiziert ist. Wenn der G-BA aus methodischen Gründen zur Festlegung "Zusatznutzen nicht belegt" kam, hat er im Jahr 2017 die Tragenden Gründe mehrfach genutzt, um die Umstände eines therapeutischen Einsatzes trotz der negativen Bewertung zu beschreiben, siehe Tabelle 3.

Arzneimittel	Indikation	Zusatznutzen	Tragende Gründe
Crizotinib	NSCLC, ROS-1 positiv	nicht belegt	Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC kann eine Behandlung in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.
Dabrafenib	NSCLC, BRAF V600E+	nicht belegt	Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF V600E-Mutation kann eine Behandlung in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.
Elbasvir / Grazoprevir	Hepatitis C	nicht belegt	Für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Stadium 4 und 5) kann eine Ribavirin-freie Therapie mit unter Berücksichtigung des zusätzlich erhöhten Anämierisikos von Ribavirin in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.
Nivolumab	Hodgkin Lymphom	nicht belegt	Nivolumab kann in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.
Nivolumab	Urothelkarzinom	nicht belegt	Für Patienten mitUrothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie kann eine Behandlung unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Nivolumab und einer zytotoxischen Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.
Pembrolizumab	Hodgkin Lymphom	nicht belegt	Pembolizumab kann in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.
Trametinib	NSCLC, BRAF V600E	nicht belegt	Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF V600E-Mutation kann eine Behandlung in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

Tabelle 3: Zusätzliche Informationen zum Einsatz neuer Arzneimittel in den Tragenden Gründen im Jahre 2017

Sechs der gesondert beschriebenen Arzneimittel kamen aus der Onkologie, ein Präparat wird bei der Hepatitis C eingesetzt.

Schlussfolgerung und Diskussion

Der G-BA nutzt die Tragenden Gründe, um den Einsatz von Arzneimitteln zu beschreiben, bei denen er aufgrund seiner Methodik und seiner bisherigen Spruchpraxis keinen Zusatznutzen zuerkennen kann. Die Beschreibung des dennoch möglichen Einsatzes ist eine "Hintertür", ersetzt aber nicht eine grundsätzliche Anpassung der Methodik, um den Zusatznutzen auch in der frühen Nutzenbewertung abzubilden.

₹ 10. Orphan Drugs

Bei der frühen Nutzenbewertung wird die besondere Situation von Patienten mit seltenen Erkrankungen berücksichtigt. Voraussetzung ist die Zuerkennung eines Orphan-Drug-Status durch die EMA auf der Basis der geschätzten Prävalenz der Erkrankung in Europa [17]. Darüber hinaus müssen weitere Kriterien erfüllt werden [18]. Im AMNOG wurde eigene Ausnahmeregelung für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status verankert. Sie sieht vor, dass für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen als belegt gilt. Für diese Arzneimittel wird keine ZVT festgelegt. Darüber hinaus wird der Bericht nicht vom IQWiG, sondern vom G-BA erstellt.

Allerdings gilt diese Ausnahmeregelung des AMMOG nur, solange eine Umsatzgrenze von 50 Mio. € nicht überschritten wird. Nach Überschreiten dieser Grenze wird ein erneutes Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit Vergleich gegenüber einer ZVT eingeleitet. Hierfür wird das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Unterschiede zwischen der Erst- und der Neubewertung sind in Kapitel 13 dargestellt.

Im Jahr 2017 hatten 14 Arzneimittel einen Orphan-Drug-Status. Der Anteil von Verfahren zu Arzneimitteln im Orphan-Drug-Status aus dem Jahr 2017 im Vergleich zu den Jahren 2011 -2016 ist in Abbildung 11 dargestellt.

Orphan-Drug-Status

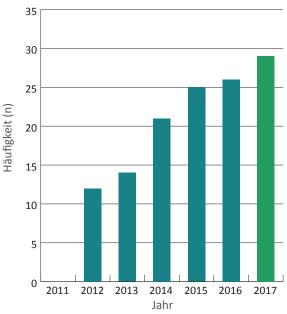


Abbildung 11: Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 - 2017

Die Zahl der Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status steigt kontinuierlich an und machte 2017 fast 30% aller abgeschlossenen Verfahren aus. Tabelle 4 listet die 14 Arzneimittel im Orphan-Drug-Status mit den Indikationen auf.

Substanz	Präparat	Indikation
Blinatumomab (nach Fristablauf)	Blincyto®	Akute lymphatische Leukämie
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet)	Adcetris®	Hodgkin Lymphom
Carfilzomib (in Kombination mit Dexamethason)	Kyprolis®	Multiples Myelom
Cerliponase alfa	Brineura®	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose
Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet)	Imbruvica®	Chronische lymphatische Leukämie
Ixazomib	Ninlaro®	Multiples Myelom
Macitentan (erneute Nutzenbewertung)	Opsumit [®]	pulmonal arterielle Hypertonie
Nusinersen	Spinraza®	Spinale Muskelatrophie
Obeticholsäure	Ocaliva®	biliäre Leberzirrhose
Olaratumab	Lartruvo™	Sarkom
Pitolisant	Wakix®	Narkolepsie
Tasimelteon	Hetlioz®	Schlafstörungen
Teduglutid (ab 1 Jahr)	Revestive®	Malabsorptionssyndrom
Venetoclax	Venclyxto®	Chronische lymphatische Leukämie

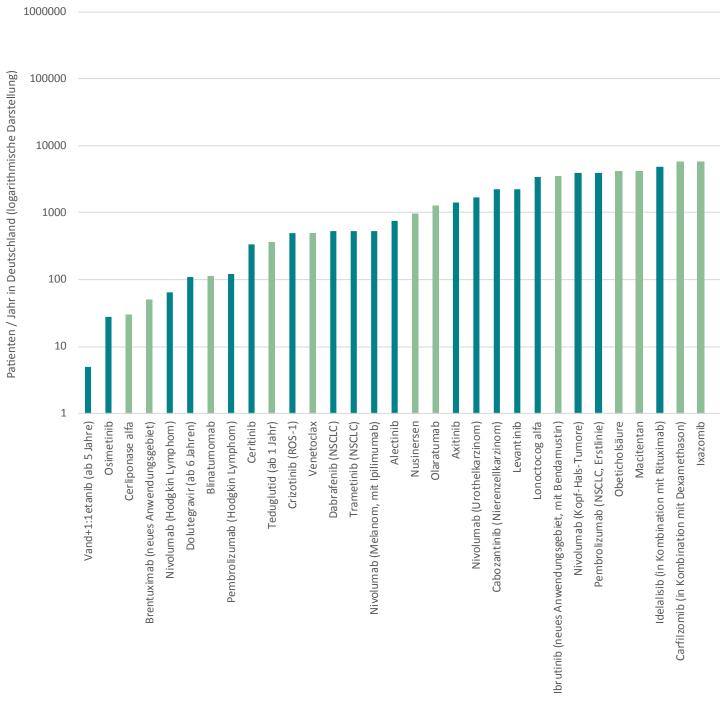
Tabelle 4: Abgeschlossene Verfahren zu Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status im Jahre 2017

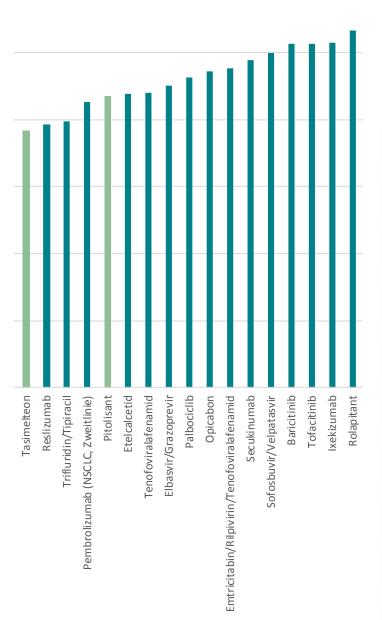
Die Hälfte der Arzneimittel im Orphan-Drug-Status betrifft Onkologika, die anderen verteilen sich auf sehr unterschiedliche Fachgebiete.

Die Zuerkennung eines Orphan-Drug-Status ist nicht allein von der geschätzten Anzahl betroffener Patienten abhängig [18].

Auch wird der Orphan-Drug-Status nicht an Subpopulation in einer größeren Krankheitsentität zuerkannt. Wir haben die geschätzte Zahl der in Deutschland mit dem neuen Arzneimittel zu behandelnden Patienten mit dem Orphan-Drug-Status korreliert. Die Analyse von 2017 ist in **Abbildung 12** dargestellt.

Orphan-Drug-Status und Inzidenz





Die Abbildung verdeutlicht, dass es nur eine lose Korrelation zwischen der von der EMA angenommenen Prävalenz der Erkrankungen und der Anzahl der in Deutschland pro Jahr zu behandelnden Patienten gibt. Relativ häufige Indikationen wie Multiples Myelom, in denen randomisierte Studien gut durchführbar sind, haben einen Orphan-Drug-Status. Sehr seltene Indikationen wie das ROS-1 positive nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) oder das rezidivierte/refraktäre Hodgkin Lymphom haben den Orphan-Drug-Status nicht.

Darüber hinaus gibt es inzwischen 4 Indikationen mit einer ungleichen Zuerkennung des Orphan-Drug-Status innerhalb derselben Entität. Jeweils ein Arzneimittel hat keinen Orphan-Drug-Status erhalten. Damit kann dieses Arzneimittel in der frühen Nutzenbewertung die Festlegung "Zusatznutzen nicht belegt" erhalten, was den anderen Arzneimitteln per AMNOG nicht passieren kann, siehe Tabelle 5.

Orphan-Drug-Status	ja	nein
Chronische Lymphatische Leukämie		
Ibrutinib	Х	
Idelalisib		Х
Obinutuzumab	Х	
Venetoclax	Χ	
Hämophilie B		
Albutrepenonacog alfa	Χ	
Eftrenonacog alfa	Х	
Nonacog beta pegol		Х
Medulläres Schilddrüsenkarzinom		
Cabozantinib	Χ	
Vandetanib		Х
Multiples Myelom		
Carfilzomib	Χ	
Daratumumab	Χ	
Elotuzumab		Х
Ixazomib	Х	
Panobinostat	Х	
Pomalidomid	Χ	

Tabelle 5: Unterschiedliche Verteilung des Orphan-Drug-Status innerhalb von Krankheitsentitäten

Schlussfolgerung und Diskussion

Die Rate an Arzneimitteln im Orphan-Drug-Status steigt weiter. Die Zuerkennung des Orphan-Drug-Status ist an die Konditionen der EMA gebunden. Diese basieren auf der Verordnung 141/2000 "Orphan Medicinal Products" von EU Kommission und EU Parlament [17]. Die EMA geht davon aus, dass 30.000.000 Personen in der EU unter einer seltenen Erkrankung leiden. Definiert wird eine Erkrankung als selten, wenn weniger als 5/10.000 Einwohner in der EU an ihr leiden.

Bei Auswertung von Festlegungen der frühen Nutzenbewertung, in der Arzneimittel für seltene Erkrankungen ebenfalls einen besonderen Schutz haben, ergeben sich daraus sehr unterschiedliche Kategorien. Die Unterschiede und die Charakteristika sind in **Tabelle 6** zusammengefasst:

Gruppe	Prävalenz der Gesamtindikation in Europa	Orphan-Drug- Status	Zahl der in Deutschland zu versorgenden Patienten / Jahr	Therapeutisch relevante Subgruppe	Randomisierte Studien möglich
1	Niedrig	Ja	Niedrig	Nein	Nein
2	Niedrig	Ja	Niedrig	Nein	Ja
3	Niedrig	Ja	Nicht niedrig	Nein	Ja
4	Nicht niedrig	Nein	Niedrig	Ja	Nein

Tabelle 6: Unterschiede bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen

Zu überlegen ist, ob der besondere Schutz des AMNOG auch zukünftig allen Arzneimitteln der Kategorien 1–3 zuerkannt

werden sollte, und ob die Kategorie 4 zusätzlich in das AMNOG aufgenommen werden sollte.

\$ 11. Neubewertungen

Neubewertungen sind im AMNOG vorgesehen. Anlässe sind:

- Ablauf einer im ersten Verfahren gesetzten Frist
- Überschreiten der Umsatzgrenze von 50 Mio.€ bei Orphan Drugs
- Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (pU)
- Antrag von Krankenkassen oder Leistungserbringern
- Änderung der Zulassung in derselben Indikation mit Einfluss auf die Nutzenbewertung

Die Anzahl von Neubewertungen 2017 ist in **Abbildung 13** dargestellt.

Neubewertungen (Befristung, Umsatzschwelle, Antrag des pU)

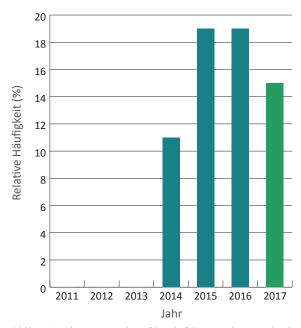


Abbildung 13: Neubewertungen in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2017

Der Anlass für eine Neubewertung ist unterschiedlich. Die Gründe für die 29 Neubewertungen aus den Jahren 2011 – 2017 sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

		Begründung			
Arzneimittel	Indikation	nach Frist- ablauf	Orphan Drug, Überschreiten der Umsatz- grenze	Antrag Unter- nehmer	Änderung der Zulassung
Aclidiniumbromid	COPD			Χ	
Afatinib	Lungenkarzinom	Χ			
Ataluren	Muskeldystrophie Duchenne	Χ			
Axitinib*	Nierenzellkarzinom	Χ			
Belatacept	Nierentransplantation	Χ			
Blinatumomab*	Akute Lymphatische Leukämie	Χ			
Ceritinib*	Lungenkarzinom	Х			
Crizotinib	Lungenkarzinom	Χ			
Empagliflozin	Diabetes mellitus	Χ		Χ	
Eribulin	Mammakarzinom	Х			
Fingolimod	Multiple Sklerose	Χ			
Ibrutinib	Chronische Lymphatische Leukämie		X		
Idelalisib	Chronische Lymphatische Leukämie	Χ			
Lomitapid	Hypercholesterinämie	Χ			
Macitentan*	Pulmonal arterielle Hypertonie		Χ		
Nivolumab*	Melanom	Χ			
Osimertinib*	Lungenkarzinom	Χ			
Pomalidomid	Multiples Myelom		X		
Regorafenib	kolorektales Karzinom	Χ			
Retigabin	Epilepsie				X
Ruxolitinib	Primäre Myelofibrose		Χ		
Saxagliptin	Diabetes mellitus	Χ			
Saxagliptin/Metformin	Diabetes mellitus	Χ			
Secukinumab*	Psoriasis-Arthritis			Χ	
Sitagliptin	Diabetes mellitus	Χ			
Sitagliptin/Metformin	Diabetes mellitus	Χ			
Vemurafenib	Melanom	Χ			
Vildagliptin	Diabetes mellitus			X	
Vismodegib	Basalzellkarzinom	Χ			
Gesamt		20	4	4	1

Tabelle 7: Neubewertungen 2011 – 2017

Dominierender Anlass für Neubewertungen ist der Fristablauf, 20 von 29 erneuten Verfahren (69%) wurden aus diesem Grund durchgeführt. 4 von 29 Verfahren (14%) wurden bei Arzneimitteln im Orphan-Drug-Status nach Überschreiten der im AMNOG festgelegten Umsatzgrenze von 50 Mio.€ durchgeführt. Ebenfalls 4 der 29 Verfahren (14%) wurden auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wieder eröffnet. Bei einem Verfahren hatte die EMA die Indikation substanziell eingeschränkt, dies führte ebenfalls zu einer Neubewertung. Der Vergleich der Neubewertungen zum ersten Verfahren wird in Kapitel 12 diskutiert.

Schlussfolgerung und Diskussion

Die Rate von Neubewertungen war im Jahr etwas rückläufig gegenüber den beiden vorangehenden Jahren. 69% der Neubewertungen erfolgte nach Ablauf der vom G-BA im ersten Verfahren gesetzten Frist. Das Instrument der Neubewertung wurde mehrmals vom pharmazeutischen Unternehmer, bisher weder von den Kostenträgern noch von den Leistungserbringern im G-BA genutzt.

\$ 12. Vergleich von Erst- und Neubewertungen

Im Jahr 2017 wurden 7 Arzneimittel neubewertet nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist, nach Überschreiten der gesetzlich vorgeschriebenen Umsatzgrenzen bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Zulassung oder auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers. Die Ergebnisse aller Neubewertungen

im Vergleich von erster und zweiter Bewertung aus den Jahren 2011 – 2017 sind in Abbildung 14 gegenübergestellt. Bei den Verfahren aus dem Jahr 2017 ist das Arzneimittel blau geschrieben.

Neubewertungen 2011 - 2017

	nicht belegt	nicht quanitfizierbar	gering	beträchtlich
Aclidiniumbromid	•••			•
Afatinib	•••			•
Ataluren			•	
Axitinib	•		•	
Belatacept				
Blinatumomab				
Ceritinib	•			•
Crizotinib	•			•
Empagliflozin	••••		•	••••
Eribulin	••			
Fingolimod	••		•	
Ibrutinib		••		•
Idelalisib	• • •	••		
Lomitapid	•••			
Macitentan	•			
Nivolumab (Melanom)	•			
Osimertinib	••			•
Pomalidomid	•			•
Regorafenib				
Retigabin	•			
Ruxolitinib				•
Saxagliptin	•••			
Saxagliptin/Metformin	•		•	
Secukinumab			•	••
Sitagliptin	•••		•	
Sitagliptin/Metformin	• •		•	
Vemurafenib				•
Vildagliptin	•			
Vismodegib	•		•	

- keine Änderungen gegenüber erster Bewertung
- höhere (bessere) Bewertung gegenüber erster Bewertung
- niedrigere (schlechtere) Bewertung gegenüber erster Bewertung
- Änderung der Definition der Subgruppe/Subpopulation

Abbildung 14: Änderungen von Festlegungen zwischen erstem und zweitem Verfahren

In 2017 divergierte die Festlegung in 5 von 13 Subgruppen/Subpopulationen (38%) in der zweiten Bewertung vom Ergebnis des ersten Verfahrens. Änderungen fanden vor allem in Richtung einer besseren Bewertung statt, in 4 Verfahren wurde bei der Neubewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen festgelegt. Die Auswertung aller 29 neubewerteten Verfahren mit 80 Subgruppen/Subpopulationen ist in **Tabelle 8** zusammengefasst.

	_	ruppen/ ulationen
Vergleich der Neu- mit der Erstbewertung	N	%
keine Änderung	44	55
Änderung der Definition von Subgruppen	11	14
niedrige (schlechtere) Bewertung	8	10
höhere (bessere) Bewertung)	17	21
gesamt	80	100

Tabelle 8: Änderungen von Festlegungen zwischen erstem und zweitem Verfahren

In 36 von 80 Subgruppen/Subpopulationen (45%) weicht die Neubewertung von der Erstbewertung ab.

Schlussfolgerung und Diskussion

Änderungen der Festlegungen sind häufig. Insgesamt wurden 2011 – 2017 Neubewertungen in 29 Verfahren mit 80 Subgruppen/Subpopulationen vorgenommen. In 45% wich die Festlegung von der Erstbewertung ab. Die Änderungen gehen sowohl in Richtung einer höheren als auch einer niedrigeren Kategorie.

Die hohe Rate an Änderungen zeigt die Vorläufigkeit von Festlegungen im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung.

\$ 13. Befristungen

Bei hoher Datenunsicherheit bezüglich der vorgelegten Daten und/oder langfristiger Effekte kann die Festlegung eines Zusatznutzens zeitlich befristet werden. Dieses Instrument ist vor allem in den Jahren 2012 und 2013 häufig genutzt worden. Die Anzahl von Befristungen im Jahr 2017 im Vergleich zu den vorangegangenen Jahren ist in **Abbildung 15** dargestellt.

Schlussfolgerung und Diskussion

Die Rate von Befristungen ist gegenüber dem Jahr 2015 wieder angestiegen. Sie liegt etwa wieder auf dem Niveau der Jahre 2013 und 2014. Inhaltliche Gründe sind schwer auszumachen. Weiterhin beruht die große Mehrzahl der Verfahren auf einer einzigen Zulassungsstudie, ein Teil der Verfahren nur auf Phase I/II-Studien. Auch die Nachbeobachtungszeit ist bei der Mehrzahl kurz. Damit sind inhaltlichen Gründe für eine spätere Nutzenbewertung weiterhin gegeben.

Befristungen

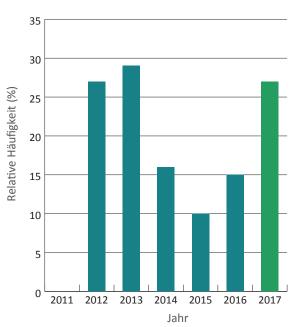


Abbildung 15: Befristungen in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2017

\$ 14. Addenda (IQWiG) / Amendments (G-BA)

Als Reaktion auf Stellungnahmen und/oder Diskussionen im Rahmen der Anhörungen kann der G-BA zusätzliche Aufträge an das IQWiG zur Erstellung eines Addendums erteilen oder diese selbst als Amendment erstellen. Der Anteil von Addenda/ Amendments an der Gesamtzahl der Verfahren ist in **Abbildung** 16 dargestellt.

Der Anteil von Verfahren mit Addenda/Amendments liegt inzwischen bei fast 50%. Begründungen für diese ergänzenden Aufträge im Jahr 2017 sind in **Tabelle 9** zusammengestellt.

Addenda / Amendments

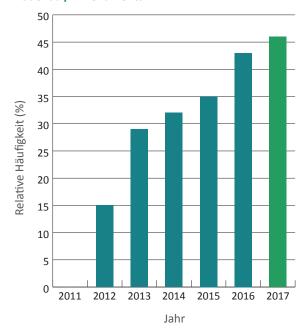


Abbildung 16: Addenda/Amendments in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2017

Arzneimittel	Pharmazeutischer Unternehmer	Weitere Stellungnahmen und Anhörung
Alectinib	Neue Studie	
Baricitinib		Bewertung der Gesamtstudienpopulation
Blinatumomab		Bewertung nachgereichter Daten und Argumentationen
Brentuximab Vedotin		Bewertung Patienten mit >2 Risikofaktoren
Cabozantinib	Zusätzliche Daten	Bewertung ergänzender Angaben
Carfilzomib	Zusätzliche Daten	Bewertung Daten zur Lebensqualität
Ceritinib		Bewertung veränderter Angaben zu Symptomen, Allgemeinzustand, Lebensqualität, Nebenwirkungen
Dolutegravir (Kinder)	Zusätzliche Daten	
Etelcalcetid		Bewertung der Zulassungsstudie
Ixekizumab		Bewertung von Morbidität und weiterer Studie
Nivolumab (Hodgkin Lymphom)		Bewertung von Sicherheit und Lebensqualität
Nivolumab (Kopf-Hals-Tumore)	Zusätzliche Daten	Bewertung von Nebenwirkungen und Subgruppen
Nusinersen		Bewertung eines weiteren Endpunktes
Opicapon		Bewertung der Zulassungsstudie
Osimertinib	Zusätzliche Daten	Bewertung des Vergleichs mit Standard of Care
Palbociclib	Zusätzliche Daten	Bewertung von progressionsfreiem Überleben
Pembrolizumab (NSCLC, Zweitlinie)		Bewertung von Daten zu Nebenwirkungen
Reslizumab		Bewertung der Zulassungsstudien
Secukinumab		Bewertung eines weiteren Endpunktes
Sofosbuvir/Velpatasvir	Zusätzliche Daten	
Tofacitinib	Neue Studie	
Trifluridin/Tipiracil		Bewertung von Daten zu Nebenwirkungen, Subgruppen/ Subpopulationen und zur Postprogressionstherapie

Tabelle 9: Addenda / Amendments zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Jahre 2017

In 9 der 22 Addenda/Amendments waren zusätzliche Daten oder eine weitere Studie des pharmazeutischen Unternehmers, die dieser im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachträglich eingereicht hatte, Hauptanlass für den zusätzlichen Bericht. Bei 3 Verfahren wurde das IQWiG explizit mit der Bewertung der Zulassungsstudie beauftragt, nachdem dies im ersten Bericht aufgrund methodischer Bedenken abgelehnt worden war. In den übrigen 10 Verfahren waren unterschiedliche Argumente aus den Stellungnahmen und der Anhörung Anlass für die weiteren Berichte. Hier ging es z. B. um Bewertung weiterer Endpunkte oder um zusätzliche Daten zu relevanten Endpunkten.

Schlussfolgerung und Diskussion

Die Zahl von Addenda/Amendments nimmt weiter zu. Die Aufschlüsselung der wesentlichen Anlässe betont die Bedeutung der Stellungnahmen und der Anhörung im Rahmen des gesamten Verfahrens. Bedenklich ist, dass diese Addenda/Amendments zwar Einfluss auf die Entscheidung des G-BA haben, aber vor der endgültigen Festlegung nicht veröffentlicht werden. Damit ist keine weitere Stellungnahme möglich.

\$ 15. Beteiligung von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und Experten

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind zu Beginn eines jeweiligen Verfahrens und auch bei der frühen Beratung pharmazeutischer Unternehmer nicht beteiligt, sondern werden erst später als Stellungnahmeberechtigte nach Veröffentlichung der Berichte von IQWiG bzw. G-BA einbezogen. Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften haben sich seit 2011 intensiv durch Stellungnahmen und Teilnahme an den Anhörungen eingebracht, siehe Abbildung 17.

Beteiligung von Fachgesellschaften, Verbänden u. a. an den Verfahren

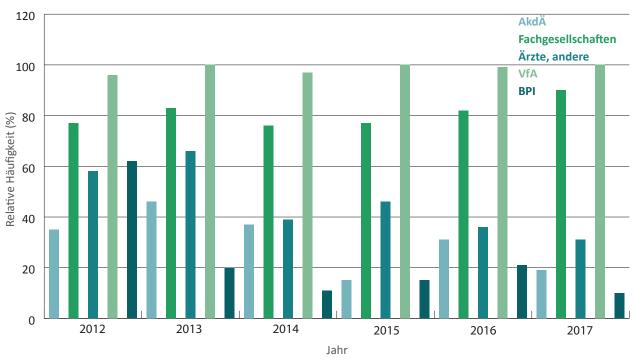


Abbildung 17: Beteiligung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften an den abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011 - 2017

AkdÄ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie VfA Verband forschender Arzneimittelhersteller

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben sich im Jahr 2017 an 43 von 48 Verfahren aktiv, d. h durch Stellungnahmen und Teilnahme an den Anhörungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung beteiligt. Der Anteil ist seit 2014 kontinuierlich gestiegen. Im Jahr 2017 haben bis zu 4 wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften an den Anhörungen teilgenommen, im Median waren es zwei Fachgesellschaften.

Schlussfolgerung und Diskussion

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind die aktivste Vertretung der Ärzteschaft im Verfahren der frühen Nutzenbewertung.

\$ 16. Opt-Out und Marktrücknahmen

Mögliche Folgen des AMNOG-Verfahrens sind ein sogenanntes Opt-out oder eine Marktrücknahme von Arzneimitteln. Opt-Out beschreibt die Option für Hersteller, ihr Arzneimittel im Anschluss an die Veröffentlichung der Festlegungen aus der frühen Nutzenbewertung und noch vor Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen aus dem Handel zu nehmen.

Marktrücknahmen können jederzeit vorgenommen werden, auch Jahre nach der Zulassung. Marktrücknahmen stehen nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit dem Ergebnis der frühen Nutzenbewertung. **Tabelle 10** listet die 31 Arzneimittel auf, die nach dem AMNOG-Verfahren bewertet wurden und jetzt nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar sind.

Alskiren/Amlodipin Hypertonie nicht belegt X Ataluren Muskeldystrophie Duchenne nicht belegt X Bosutinib Chronische myeloische Leukämie nicht delegt X Brivaracetam Epilepsie nicht belegt X Bromfenac Postoperative Entzündung, Auge nicht belegt X Canagliflozin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Collagenase Dupuytren nicht belegt X Elvitegravir/Cobicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Elvitegravir/Obicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Elvitegravir/Cobicistat/ Diabetes mellitus nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Phypercholesterinämie nicht belegt X Linaclotid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Nectumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Nectumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Schizophrenie nicht belegt X	Arzneimittel	Indikation	Zusatznutzen	Opt-Out	Marktrück- nahme
Ataluren Muskeldystrophie Duchenne nicht belegt X Bosutinib Chronische myeloische Leukämie nicht quantifizierbar X³ Brivaracetam Epilepsie nicht belegt X Bromfenac Postoperative Entzündung, Auge nicht belegt X Canagliflozin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Collagenase Dupuytren nicht belegt X Elvitegravir/Cobicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Elvitegravir/Cobicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Diabetes mellitus nicht belegt X Livisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lomitapid Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Nectiummab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Pospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht belegt X VIdagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X VIdagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Albiglutid	Diabetes mellitus	nicht belegt		Χ
Bosutinib Chronische myeloische Leukämie nicht quantifizierbar X¹ Brivaracetam Epilepsie nicht belegt X² Bromfenac Postoperative Entzündung, Auge nicht belegt X Canagliflozin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Collagenase Dupuytren nicht belegt X Elvitegravir/Cobicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Lurasidon Diabetes mellitus nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Nectumunab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Nectumunab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osmertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+ nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht belegt X VIdagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X VIdagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Aliskiren/Amlodipin	Hypertonie	nicht belegt	Х	
Brivaracetam Epilepsie nicht belegt X Bromfenac Postoperative Entzündung, Auge nicht belegt X Canagliflozin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Collagenase Dupuytren nicht belegt X Elvitegravir/Cobicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Diabetes mellitus nicht belegt X Lomitapid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Nectumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Nocitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+ nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht belegt X VIdagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X VIdagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Ataluren	Muskeldystrophie Duchenne	nicht belegt	Χ	
Bromfenac Postoperative Entzündung, Auge nicht belegt X Canagliflozin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Collagenase Dupuytren nicht belegt X Elvitegravir/Cobicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Itinaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Itinaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Itinagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Itinagliptin Diabetes Myelom beträchtlich X Itinagliptin Diabetes Myelom nicht belegt X Itinagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Itinagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Bosutinib	Chronische myeloische Leukämie	nicht quantifizierbar		X^1
Canagliflozin Diabetes mellitus nicht belegt X Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Collagenase Dupuytren nicht belegt X Elvitegravir/Cobicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diapetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes Myelom beträchtlich X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes melli	Brivaracetam	Epilepsie	nicht belegt		X^1
Canagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Collagenase Dupuytren nicht belegt X Elvitegravir/Cobicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Gaxilose Diagnose der Hypolaktasie nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Diabetes mellitus nicht belegt X Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lurasidon Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+ nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht belegt X Vidagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Bromfenac	Postoperative Entzündung, Auge	nicht belegt		Χ
Collagenase Dupuytren nicht belegt X Elvitegravir/Cobicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Livisienatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lurasidon Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Nosimertnib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertnib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+ nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom, GIST nicht belegt X Vidagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Vidagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Vidagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Canagliflozin	Diabetes mellitus	nicht belegt	Χ	
Elvitegravir/Cobicistat/ HIV Infektion nicht belegt X Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus N Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin	Canagliflozin/Metformin	Diabetes mellitus	nicht belegt	Χ	
Empagliflozin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Gaxilose Diagnose der Hypolaktasie nicht belegt X Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Retigabin Multiples Myelom beträchtlich X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Collagenase	Dupuytren	nicht belegt	Χ	
Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linaclotid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lomitapid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Elvitegravir/Cobicistat/	HIV Infektion	nicht belegt		Χ
Insulin degludec Diabetes mellitus nicht belegt X Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vidagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Empagliflozin/Metformin	Diabetes mellitus	nicht belegt	Х	
Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lomitapid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Ratigabin Epilepsie nicht belegt X Risipuleucel-T Prostatakarzinom nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Gaxilose	Diagnose der Hypolaktasie	nicht belegt	Х	
Insulin degludec/Liraglutid Diabetes mellitus nicht belegt X Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lomitapid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Ratigabin Epilepsie nicht belegt X Risipuleucel-T Prostatakarzinom nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Insulin degludec	Diabetes mellitus	nicht belegt		Χ
Linaclotid Reizdarmsyndrom nicht belegt X Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lomitapid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom, GIST nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Insulin degludec/Liraglutid	Diabetes mellitus	nicht belegt		Χ
Linagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lomitapid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Linaclotid	Reizdarmsyndrom			Χ
Lixisenatid Diabetes mellitus nicht belegt X Lomitapid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+ nicht belegt X Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht duantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Linagliptin		nicht belegt	Χ	
Lomitapid Hypercholesterinämie nicht belegt X Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+ nicht belegt X Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Lixisenatid	Diabetes mellitus	_		Χ
Lurasidon Schizophrenie nicht belegt X Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+ nicht belegt X Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X ^{1,2} Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht duantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X	Lomitapid	Hypercholesterinämie	nicht belegt	Χ	
Mirabegron Reizblase nicht belegt X Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+ nicht belegt X Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X ^{1,2} Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X	Lurasidon	••		Х	
Necitumumab Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+ nicht belegt X Osimertinib Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+ nicht belegt X Perampanel Epilepsie Nultiples Myelom Multiples Myelom Multiples Karzinom, GIST Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X X X X X X X X X X X X X	Mirabegron				Χ
Ospemifen vulvovaginale Atrophie nicht belegt X Perampanel Epilepsie nicht belegt X¹ Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X¹ Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Necitumumab	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+	nicht belegt		Χ
Perampanel Epilepsie nicht belegt X¹ Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X¹,² Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Osimertinib	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+	nicht belegt		X ¹
Pomalidomid Multiples Myelom beträchtlich X ^{1,2} Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Ospemifen	vulvovaginale Atrophie	nicht belegt	Χ	
Regorafenib Kolorektales Karzinom, GIST nicht belegt X Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Perampanel	Epilepsie	nicht belegt		X¹
Retigabin Epilepsie nicht belegt X Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Pomalidomid	Multiples Myelom	beträchtlich		X ^{1,2}
Sipuleucel-T Prostatakarzinom nicht quantifizierbar X Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Regorafenib	Kolorektales Karzinom, GIST	nicht belegt		X
Tafluprost/Timolol Glaukom, okuläre Hypertension nicht belegt X Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Retigabin	Epilepsie	nicht belegt	Χ	
Vildagliptin Diabetes mellitus nicht belegt X Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Sipuleucel-T	Prostatakarzinom	nicht quantifizierbar		X
Vildagliptin/Metformin Diabetes mellitus nicht belegt X	Tafluprost/Timolol	Glaukom, okuläre Hypertension	nicht belegt	Χ	
	Vildagliptin	Diabetes mellitus	nicht belegt		X
Vortioxetin Depression nicht belegt X	Vildagliptin/Metformin	Diabetes mellitus	nicht belegt		Χ
	Vortioxetin	Depression	nicht belegt		X

Tabelle 10: Marktrücknahmen von Arzneimitteln, die im AMNOG-Verfahren bewertet wurden

¹Arzneimittel inzwischen wieder auf dem Markt eingeführt.

²Marktrücknahme der 1mg- und 2mg-Kapseln

Mit Ausnahme von Bosutinib, Pomalidomid und Sipuleucel-T hatten alle vom Markt genommenen Arzneimittel keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen.

Bei Bosutinib, Brivaracetam, Osimertinib, Perampanel und Pomalidomd waren die Marktrücknahmen transient und wurden nach neuen Preisverhandlungen zurückgenommen.

\$ 17. Literatur

- Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarkneuordnungsgesetz – AMNOG), Bundesgesetzblatt Teil I vom 27. 12. 2010. http://www.bgbl.de/Xaver/start. xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_ BGBl&start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2262.pdf%27]#__ Bundesanzeiger_BGBl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D'bgbl110s2262.pdf'%5D__1374326855765
- 2. 14. Gesetz zur Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (14. SGB V-Änderungsgesetz 14. SGB V-ÄndG), 2014. http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/18/006/1800606.pdf
- Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG), 2017 http://dipbt.bundestag.de/dip21/brd/2017/0195-17. pdf
- 4. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/ fruehe-nutzenbewertung
- http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Service/ Publikationen/2017_AWMF_Nutzenbewertung_ Arzneimittel_Web_2017-05.pdf
- Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO (2016):
 Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland
 Subgruppen. Definition, Analyse und Kriterienkatalog,
 2016.
 - https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitischeschriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/ dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf
- 7. https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/filter/b--st-4-od--tg-/ab/30/

- 8. https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/ projekte.1057.html
- http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/ gesundheitspolitik/stellungnahmen.html
- https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/ stellungnahmen-und-positionen/stellungnahmen/
- 11. https://www.dgn.org/rubrik-dgn/stellungnahmen
- 12. http://www.dgfe.org/home/
- 13. https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung
- 14. http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/index.
- 15. https://www.iqwig.de/de/methoden/ methodenpapier.3020.html
- 16. LSG Berlin Brandenburg Az.: L 9 KR 72/16 KL vom 28.06.2017
- 17. EU Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden http://ec.europa.eu/ health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/ reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_de.pdf
- 18. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/ regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a41

₹ 18. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung Bedeutung

AkdÄ Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft

ALK+ Nachweis einer Mutation im ALK Gen ALL Akute Lymphatische Leukämie

AMNOG Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF

Berufsverband der Pharmazeutischen Industrie BRAF+ Nachweis einer Mutation im Gen für das B-raf Protein

Chronische Lymphatische Leukämie CH COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

DDG Deutsche Diabetes Gesellschaft DGE Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DgfE Deutsche Gesellschaft für Epileptologie

DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie DGGÖ

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie DGI **DGIM** Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung DGK

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

DGPPN Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

DGRh Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten **DGVS**

DOG Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft

DKG Deutsche Krebsgesellschaft

EGFR+ Nachweis einer aktivierenden Mutation im EGFR Gen EGFR T790M+ Nachweis einer Mutation T790M im EGFR Gen

EMA European Medicines Agency G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss

GMDS Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

GKV Gesetzliche Krankenversicherung

GKV-AMVSG Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV

GMDS Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HIV Human Immunodeficiency Virus

HR Hormonrezeptor

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Anzahl

nicht quantifizierbar n. q.

NSCLC Non Small Cell Lung Cancer, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Orphan Drugs Arzneimittel für seltene Erkrankungen рU pharmazeutischer Unternehmer

RCT Randomized Clinical Trial (randomisierte klinische Studie) ROS1+ Nachweis einer Mutation im Gen für die ROS Kinase

SGB Sozialgesetzbuch

VfA Verband forschender Arzneimittelhersteller

7\/T Zweckmäßige Vergleichstherapie

z.B. zum Beispiel

\$ 19. Anhang A

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Neu- bewertung	Be- schluss- fassung
Alectinib	Alecensa®	Lungenkarzinom			19.10.2017
Axitinib	Inlyta®	Nierenzellkarzinom		1	21.09.2017
Baricitinib	Olumiant©	rheumatoide Arthritis			21.09.2017
Blinatumomab	Blincyto®	Akute Lymphatische Leukämie	1	1	07.12.2017
Brentuximab Vedotin	Adcetris®	Hodgkin Lymphom	1		19.01.2017
Cabozantinib (Nierenzellkarzinom)	Cabometyx [®]	Nierenzellkarzinom			20.04.2017
Carfilzomib (Kombination mit Dexamethason)	Kyprolis®	Multiples Myelom	1		19.01.2017
Ceritinib	Zykadia®	Lungenkarzinom		1	16.03.2017
Cerliponase alfa	Brineura®	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose	1		21.12.2017
Crizotinib (ROS-1)	Xalkori®	Lungenkarzinom			16.03.2017
Dabrafenib (NSCLC)	Tafinlar®	Lungenkarzinom			19.10.2017
Dolutegravir (ab 6 Jahren)	Tivicay®	HIV Infektion			21.09.2017
Elbasvir/Grazoprevir	Zepatier®	chronische Hepatitis C			15.06.2017
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid	Odefsey®	HIV Infektion			05.01.2017
Etelcalcetid	Parsabiv [®]	sekundärer Hyperparathyreotidis- mus			17.11.2017
Ibrutinib (Kombination mit Bendamustin)	Imbruvica®	Chronische Lymphatische Leukämie	1		16.03.2017
Idelalisib (Kombination mit Rituximab)	Zydelig®	Chronische Lymphatische Leukämie			16.03.2017
Ixazomib	Ninlaro®	Multiples Myelom	1		06.07.2017
Ixekizumab	Taltz®	Plaque-Psoriasis			17.08.2017
Lenvatinib	Kisplyx®	Nierenzellkarzinom			16.03.2017
Lonoctocog alfa	Afstyla®	Hämophilie A			20.07.2017
Macitentan	Opsumit®	pulmonal arterielle Hypertonie	1	1	06.04.2017
Nivolumab (Hodgkin Lymphom)	Opdivo®	Hodgkin Lymphom			15.06.2017
Nivolumab (Kopf-Hals-Tumore)	Opdivo®	Kopf-Hals-Tumore			17.11.2017

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Neu- bewertung	Be- schluss- fassung
Nivolumab (Melanom, Kombination mit Ipilimumab)	Opdivo®	Melanom		1	07.12.2017
Nivolumab (Urothelkarzinom)	Opdivo®	Urothelkarzinom			21.12.2017
Nusinersen	Spinraza®	Spinale Muskelatrophie	1		21.12.2017
Obeticholsäure	Ocaliva®	biliäre Leberzirrhose	1		06.07.2017
Olaratumab	Lartruvo™	Sarkom	1		18.05.2017
Opicapon	Ongentys®	Morbus Parkinson			16.03.2017
Osimertinib	Tagrisso®	Lungenkarzinom		1	19.10.2017
Palbociclib	Ibrance	Mammakarzinom			18.05.2017
Pembrolizumab (Hodgkin Lymphom)	Opdivo®	Hodgkin Lymphom			17.11.2017
Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie)	Keytruda®	Lungenkarzinom			03.08.2017
Pembrolizumab (NSCLC, Zweitlinie)	Keytruda®	Lungenkarzinom			02.02.2017
Pitolisant	Wakix®	Narkolepsie	1		19.01.2017
Reslizumab	Cinqaero®	Asthma			06.07.2017
Rolapitant	Varuby®	Übelkeit/Erbrechen bei Chemotherapie			17.11.2017
Secukinumab	Cosentyx®	Psoriasis-Arthritis, Spondylarthritis		1	17.08.2017
Sofosbuvir/Velpatasvir	Epclusa®	chronische Hepatitis C			05.01.2017
Tasimelteon	Hetlioz®	Schlafstörungen	1		19.01.2017
Teduglutid (ab 1 Jahr)	Revestive®	Malabsorptionssyndrom	1		19.01.2017
Tenofoviralafenamid	Vemlidy®	chronische Hepatitis B			21.09.2017
Tofacitinib	Xeljanz®	rheumatoide Arthritis			19.10.2017
Trametinib (NSCLC)	Tafinlar®	Lungenkarzinom			19.10.2017
Trifluridin/Tipiracil	Lonsurf®	kolorektales Karzinom			02.02.2017
Vandetanib (ab 5 Jahre)	Caprelsa®	Schilddrüsenkarzinom, medullär			06.07.2017
Venetoclax	Venclyxto®	Chronische Lymphatische Leukämie	1		15.06.2017

\$20. Anhang B

			Zusatznutzen						
Substanz	Addendum/ Amendment	Befristung (Jahre)	geringerer	nicht belegt	nicht quanti- fizierbar	gering	beträcht- lich	erheb- lich	Zahl der SG*
Alectinib	1			1		1			2
Axitinib				1		1			2
Baricitinib	1			4					4
Blinatumomab	1						1		1
Brentuximab Vedotin	1				1				1
Cabozantinib (Nierenzellkarzinom)	1	0,5			1				1
Carfilzomib (Kombination mit Dexamethason)	1					1			1
Ceritinib	1			1			1		2
Cerliponase alfa		3			1				1
Crizotinib (ROS-1)				2					2
Dabrafenib (NSCLC)				4					4
Dolutegravir (ab 6 Jahren)	1			2					2
Elbasvir/Grazoprevir				2					2
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid				4					4
Etelcalcetid	1			1					1
Ibrutinib (Kombination mit Bendamustin)				1			1		2
Idelalisib (Kombination mit Rituximab)				3	1				4
Ixazomib					1				1
Ixekizumab	1					1	1		2
Lenvatinib		3				1			1
Lonoctocog alfa				1					1
Macitentan				1					1
Nivolumab (Hodgkin Lymphom)	1			1					1
Nivolumab (Kopf-Hals-Tumore)	2			1			1		2

^{*}SG - Subgruppen

			Zusatznutzen						
Substanz	Addendum/ Amendment	Befristung (Jahre)	geringerer	nicht belegt	nicht quanti- fizierbar	gering	beträcht- lich	erheb- lich	Zahl der SG
Nivolumab (Melanom, Kombination mit Ipilimumab)		0,5		1					1
Nivolumab (Urothelkarzinom)				1					1
Nusinersen	1	2			2		1	1	4
Obeticholsäure		6			1				1
Olaratumab		3					1		1
Opicapon	1			1					1
Osimertinib	1						1		1
Palbociclib	1	1		4					4
Pembrolizumab (Hodgkin Lymphom)				1					1
Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie)	1						1		1
Pembrolizumab (NSCLC, Zweitlinie)				1			1		2
Pitolisant					1				1
Reslizumab	1	3		1		1			2
Rolapitant				2					2
Secukinumab	1						1		1
Sofosbuvir/Velpatasvir	1			6		2	1		9
Tasimelteon					1				1
Teduglutid (ab 1 Jahr)					1				1
Tenofoviralafenamid		1		4					4
Tofacitinib	1	0,5		4					4
Trametinib (NSCLC)				4					4
Trifluridin/Tipiracil	1	2				1			1
Vandetanib (ab 5 Jahre)					1				1
Venetoclax		5			2				2
venetociax		5			2				2

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) e.V.

Geschäftsstelle der AWMF

Birkenstraße 67, 10559 Berlin Tel: 030 2009-7777 FAX: 030 2009-7778 www.awmf.org

office@awmf.org

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.

Alexanderplatz 1, 10178 Berlin

Tel: 030 27876089-27 Fax: 030 27876089-18 info@dgho.de

